FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N° 393

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

René STEINER
né le 2 Octobre 1933 à PARIS XX°
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES CRAMPES DE LA FEMME ENCEINTE PAR LA RIBOFLAVINE

Président : Mr. VARANGOT, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

René STEINER
né le 2 Octobre 1933 à PARIS XX°
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES CRAMPES DE LA FEMME ENCEINTE PAR LA RIBOFLAVINE

Président : Mr. VARANGOT, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Profr à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÉZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOWSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. par. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) KOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Père

A Ma Mère

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549219_0018

A Monsieur le Professeur Varengot

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue accoucheur des hôpitaux

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse.

A Mon Maître

Monsieur le Docteur J. Thayer-Rozat

Professeur Agrégé

Gynécologue accoucheur des hôpitaux.

Qui m'a inspiré ce sujet.

A Mademoiselle Blanpain

Professeur Agrégé

Dont les travaux sont à la base de notre expérimentation.

A Monsieur le Docteur R. Pierre

Qui a bien voulu me guider et me conseiller dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Genèze,

Gynécologue accoucheur des hôpitaux.

A Monsieur le Docteur Laffosse.

A tout le personnel de la maternité de l'hôpital Beaujon

Sages-femmes et infirmières,

Pour l'aide efficace et complaisante
qu'elles m'ont apportée.

I N T R O D U C T I O N

Les crampes musculaires de la femme enceinte ont depuis longtemps déjà attiré l'attention de obstétriciens.

En effet, bien que la pathologie obstétricale comporte de nombreuses affections au pronostic plus sérieux, l'apparition des crampes au cours de la grossesse pose un problème quotidien qui mérite d'être élucidé.

En l'absence de traitement, en effet, ce trouble des trois derniers mois de la grossesse, à maximum nocturne, persiste dans la majorité des cas jusqu'à l'accouchement et peut par sa répétition constituer pour la femme enceinte un très sérieux désagrément.

Les traitement les plus variés ont été proposés avec des succès divers. Mais depuis quelques années les différentes vitamines du groupe B connaissent une faveur particulière.

Nous nous proposons tout d'abord de rappeler la définition de la crampe, les données étiopathogéniques qui ont été formulées à son propos, et les thérapeutiques jusqu'alors utilisées.

Nous étudierons ensuite l'action de la riboflavine (nom chimique de la lactoflavine ou vitamine B2) dans deux chapitres :

1/ - Expérimentation animale :

sur la contracture musculaire, en comparant les effets de cette vitamine à ceux des antispasmodiques.

2/ - Expérimentation clinique :

Sur une série de femmes enceintes suivies en milieu hospitalier.

H I S T O R I Q U E

I - LA CRAMPE MUSCULAIRE

1/ - Définition

2/ - Les crampes essentielles

3/ - Les crampes secondaires :

a/ - à des affections locales

b/ - à des affections générales

4/ - Physiopathogénie des crampes

5/ - Problème particulier des crampes au cours de la grossesse.

6/ - Traitement des crampes

II - LA VITAMINE B2 ou RIBOFLAVINE

- Rappel de ses propriétés biochimiques et biologiques

- Troubles causés par sa carence.

I - LA CRAMPE MUSCULAIRE

1/ - DEFINITION

Les crampes musculaires sont connues depuis une époque assez lointaine. Ambroise PARE décrit la "goutte crampe" comme une affection "fluxionnaire" et douloureuse des muscles, assez rapidement résolutoire.

Il semble cependant que les auteurs anciens aient attribué au terme "crampe" un sens très large et qu'ils aient ainsi désigné des contractures de signification différente: contracture des paraplégies, des hémiplégies, des syndromes extra-pyramidaux, et cette "crampe des écrivains" qui ne répond pas à la définition actuelle de la maladie.

Cette définition semble avoir été précisée pour la première fois par **ZUBER** en 1879. " Il s'agit d'une contracture douloureuse, involontaire et passagère de certains faisceaux musculaires striés, d'un muscle entier, d'un groupe musculaire, ou bien de quelques fibres seulement".

La définition récente d'ALAJOUANINE, LEFEBVRE et SCHERRER diffère peu de la précédente: "Il faut réserver le terme de crampe à une contraction musculaire douloureuse, d'évolution paroxystique, intéressant en règle un muscle, parfois uniquement un chef musculaire, parfois aussi plusieurs muscles".

Il faut donc retenir comme **essentielles :**

- la douleur, bien que certains auteurs parlent de crampes indolores,

- la rapidité de l'évolution: il est rare en effet que la crampe dure plus d'une minute.

- la contracture

Les muscles électivement frappés sont ceux des membres inférieurs, mais on a décrit également des crampes du membre supérieur - en particulier de l'éminence thénar, du tronc, et peut être de la face.

Cette dernière localisation ne se retrouve que dans les ouvrages anciens et pour ROGER et SCHACHTER serait sujette à caution.

Les crampes peuvent être soit primitives, soit secondaires, ces dernières sont un des éléments d'un tableau clinique plus ou moins important.

2/ - LES CRAMPES ESSENTIELLES

Dans la grande majorité des cas elles ne présentent aucun caractère de gravité. Il s'agit d'une affection banale à tel point que beaucoup d'auteurs parlent de "crampes physiologiques". La plupart des êtres humains en effet en présentent occasionnellement, ou en ont présentées, à un moment ou à un autre de leur vie. On sait qu'elles surviennent habituellement en deux circonstances apparemment opposées :

- à la fatigue : crampe du nageur, de l'alpiniste, du sportif en général,

- au cours du sommeil.

Dans les deux cas on incrimine un mouvement "à faux" non harmonieux, quant à la contraction des agonistes et des antagonistes mis en jeux. Il est facile de comprendre que de tels mouvements se produisent surtout lorsque la motricité échappe particllement ou totalement au controle de l'individu.

Ces conditions sont réalisées dans le sommeil, et à un degré moindre, chez le sujet fatigué.

On peut d'ailleurs obtenir des crampes au moyen de certaines manoeuvres :

- flexion du pied sur la jambe en extension,
- triple flexion de l'un des membres inférieurs, l'autre étant en hyperextension.
- croisement prolongé d'un membre sur l'autre.

La fréquence des crampes est très variable d'un individu à un autre (certains disent n'en avoir jamais eu) et chez le même sujet d'une période à une autre.

Au maximum les crampes peuvent devenir sbintrantes. On parle alors de "la maladie des crampes"("Crampus Névrose" de WERNICKE).

Il s'agit d'une maladie évolutive tant en fréquence que dans l'étendue des territoires atteints, pouvant conduire à l'impotence totale.

Certains signes neurologiques seraient ici constamment retrouvés:

- diminution de la force musculaire segmentaire,
- affaiblissement des réflexes,
- fourmillement des extrémités,
- sensibilité accrue à la pression.

Ces symptômes autorisent certains auteurs à parler de polynévrite à minima.

Des troubles psychiques apparaissent à une période tardive de l'évolution , mais il est difficile de dire s'ils entrant dans le cadre

de la maladie neurologique ou s'ils sont dus au retentissement de l'infirmité sur le cortex.

3/ - LES CRAMPES SECONDAIRES

A côté de ces crampes d'apparition primitives il en est d'autres, qui sont dues à des troubles locaux ou qui accompagnent une maladie générale.

a/ - Les crampes secondaires à des troubles locaux :

Parmi les affections locales capables de provoquer des crampes les désordres vasculaires du membre inférieur occupent le premier plan.

On connait la fréquence des crampes chez les variqueux. On les trouve à titre de séquelle chez les anciens phlébitiques. Dans les artérites, suivant les auteurs elles participeraient à la claudication intermittente ou alterneraient avec elle.

Pour BERNHARD des troubles vasculaires seraient constamment retrouvés chez les sujets présentant des crampes, même d'apparence banale:

- cyanose et dilatation veineuse sus-malléolaire,
- diminution des oscillations artérielles.

Les crampes peuvent se voir également au cours de maladies nerveuses. Pour ALAJOUANINE, LEFEBVRE et SCHERRER, "c'est un phénomène possible, mais non constant, et de loin dans les affections touchant le muscle ou les neurones périphérique ou centraux.

La crampe est un signe de début ou de forme atténuée. Elle disparait lorsque la maladie évolue.

C'est ainsi que ces auteurs relèvent des crampes dans :

- les myopathies,
- la poliomyélite antérieure aigüe à la phase cicatricielle,
- les sciatiques,
- les polynévrites,
- la sclérose latérale amyotrophique,
- la maladie de Parkinson.

D'autres auteurs et en particulier ROGER et SCHACHTER accordent une importance notable aux troubles de la statique qu'il s'agisse de celle du membre inférieur (pied plat, luxation ou arthrite de la hanche ou de celle du rachis (arthrose vertébrale, spondylolisthésis).

b/ - Les crampes secondaires à une affection générale :

Les crampes peuvent être retrouvées parmi les symptômes de maladies diverses.

Elles se manifestent dans le diabète sucré parfois dès son début et peuvent pour LYONNET constituer un signe révélateur. Si dans le diabète gras l'artérite serait souvent en cause, il ne parait pas en être de même pour le diabète maigre. Ici les crampes accompagneraient les poussées d'acido-cétose. On incrimine un trouble de l'hydratation tissulaire, sans que le mécanisme en soit bien précisé.

Les crampes s'observent encore dans les déperditions chlorosodiques exagérées. Elles ont été depuis longtemps signalées chez les mineurs, les sportifs, les équipages naviguant sous les tropiques. Pendant la dernière guerre, elles ont été bien étudiées par les médecins militaires en Afrique et au Moyen-Orient.

On rattache à cette étiologie les crampes des cholériques, des diarrhéiques, chez les déportés elles ont joué un rôle de la carence polyvitaminique.

Les crampes se voient au cours de certaines intoxications : oxyde de carbone, strychnine.

Enfin ROGER et SCHACHTER notent l'action déclenchante, sur un terrain prédisposé du thé, du café , de l'alcool, même à petites doses et en dehors de toute polynévrite.

4/ - PHYSIOPATHOGENIE DES CRAMPES :

LAPRESLE pense que quatre conditions favorisent leur apparition:

- la fatigue musculaire qu'il considère comme étant de beaucoup la plus importante,
- l'insuffisance circulatoire, abaissant le seuil de sensibilité à la fatigue,
- les désordres nerveux,
- les modifications métaboliques.

En fait, la fatigue, nous le verrons, est la manifestation de troubles métaboliques au niveau du muscle.

L'insuffisance circulatoire de son côté n'agirait pour LAPRESLE lui-même qu'en favorisant la fatigue.

Nous étudierons donc essentiellement les deux derniers facteurs prédisposant à la crampe musculaire: troubles métaboliques et modifications de l'excitabilité neuro-musculaire.

a/ - Troubles du métabolisme :

WILDER étudiant des sujets atteints de cette maladie des crampes dont nous avons vu les caractères, retrouve constamment un trouble du métabolisme azoté: dans tous les cas l'uricémie dépassait 45 mg par litre, pouvant atteindre 90 mg.

MARCHE, chez des malades semblables n'a trouvé aucune anomalie de l'uricémie, de la glycémie, de la chlorémie (l'hypochlorémie est pour LAPRESLE le trouble essentiel) de la pyruvicémie.

C'est pourtant à l'hyperpyruvicémie que MARCHE fait jouer le rôle principal dans la physiopathogénie des crampes. L'acide pyruvique constitue un métabolite intermédiaire. Sa dégradation, comme sa resynthèse, nécessitent la présence de la cocarboxylase. Il se trouve à un taux élevé dans le système nerveux, les muscles striés, le coeur. La carence en aneurine provoque son accumulation dans ces organes. La pyruvicémie s'élève pendant l'effort musculaire.

La fatigue entrainerait au niveau du muscle une augmentation du taux des acides pyruviques et lactiques, alors que glycogène, acide ascorbique et vitamines du groupe B diminueraient notablement. La pyruvicémie normale est de 7 à 11 mg par litre.

MARKEES a trouvé une hyperpyruvicémie constante dans le béribéri, les hépatites ictérigènes, le diabète, l'alcoolisme et ses complications nerveuses, ainsi que chez les cardiaques, les hyperthyroïdiens et les femmes enceintes souffrant de vomissements.

MARCHE a établi les symptômes de l'hyperpyruvicémie, indépendamment de la sémiologie propre de la maladie causale. Les premiers signes sont l'asthénie et les myalgies diffuses. Au-delà de 30 mg/litre des désordres nerveux graves peuvent survenir, convulsions, torpeur allant jusqu'au coma.

b/ - Modification de l'excitabilité neuro-musculaire :

Nous venons de voir que les troubles métaboliques favorisant les crampes peuvent également déterminer des accidents nerveux. Il est naturel de penser dès lors que la cause directe, immédiate de l'affection qui nous intéresse, puisse être localisée aux neurones ou à la jonction myoneurale. C'est en effet au niveau de la plaque motrice qu'ALAJOUANINE, LEFEBVRE et SCHERRER situent l'incitation déterminant l'apparition de la crampe musculaire.

Par des injections sous-cutanées, ou mieux intra-artérielles de néo-stigmine, ces auteurs ont obtenu des crampes chez des sujets présentant spontanément des fasciculations musculaires. Chez le sujet normal ils ont pu, par ce moyen provoquer des fasciculations, mais n'ont pu reproduire des crampes. Entre ces deux ordres de symptômes il n'y aurait pour eux qu'une différence de degré, les crampes étant souvent, lorsque la maladie causale intéresse le neurone périphérique, précédées par des fasciculations.

La réponse anormale de la plaque motrice serait due soit à une lésion nerveuse, soit à un trouble du métabolisme au niveau du muscle (hypothèse rejoignant les constatations MARCHE), soit à une modification des substances de la jonction myo-neurale.

Du point de vue électromyographique la crampe présente une similitude d'allure générale avec la myotonie malgré des courants d'action d'amplitude moindre et de fréquence plus élevée dans cette dernière.

Un dernier problème est celui du caractère primitif ou secondaire de la douleur par rapport à la contracture.

Bien que la première hypothèse ait été défendue, la plupart des auteurs se rallient à la seconde.

Pour BRONN-SEQUARD la douleur serait due à une irritabilité centripète du nerf moteur, qui serait une manifestation de fatigue de ce nerf.

Pour ROGER et SCHACHTER elle serait causée par la compression des filets nerveux sensitifs par le muscle contracturé.

5/ - CRAMPES ET GROSSESSES

La fréquence des crampes au cours de la gestation est un fait bien connu. DUMONT dit que la plupart des femmes les attendent à partir du septième mois comme un désagrément inévitable lié à leur état, encore que toutes n'en soient pas atteintes.

Nous avons vu qu'elles surviennent dans les trois derniers mois de la grossesse. Leur fréquence varie d'une femme à l'autre, mais il est rare qu'en l'absence d'autres causes elles deviennent subintrantes. Elles constituent alors une gêne considérable et peuvent avoir de très fâcheux retentissements psychiques.

Apparaissant surtout la nuit, pendant le sommeil qu'elles interrompent elles sont habituellement localisées aux membres inférieurs qu'elles frappent d'une façon symétrique, bilatérale. La malade de LAPLANE rapportée par BOULENGER dans sa thèse présentait des crampes unilatérales, à droite, mais elle avait eu une sciatique de ce côté. Les mollets sont électivement atteints. Les cuisses peuvent l'être aussi surtout lorsque les crampes sont intenses.

Elles ne disparaissent en général qu'après l'accouchement, mais un certain nombre guérirait spontanément avant la fin de la grossesse.

Si leur sémeiologie et leur évolution est bien connue, il n'en est pas de même de leur étiologie.

Sans revenir sur leur physiopathogénie, quels sont les facteurs qui pourraient expliquer la fréquence des crampes au cours de la grossesse ?

DUMONT élimine l'hyperuricémie et le diabète: toutes les patientes étudiées par lui étaient normales de ce point de vue.

L'hyperfolliculinie pourrait agir par ses propriétés vaso-motrices, surtout marquées sur les veines, mais DUMONT n'a pas constaté de crampes chez les femmes enceintes ayant reçu des oestrogènes à titre thérapeutique. Notons cependant que dans ces cas la folliculine, ou ses dérivés sont donnés, surtout au début de la grossesse, à des doses très faibles si on les compare aux taux d'oestrogènes circulant en fin de gestation.

Pour ROBINSON, on trouverait à l'origine une insuffisance fonctionnelle cortico-surrénale agissant par l'intermédiaire d'un déficit chloro-sodique.

La tétanie latente due à une modification des parathyroïdes, ou à une carence calcique aurait contre elle des arguments thérapeutiques ainsi que nous le verrons plus loin.

La toxémie gravidique, l'état prééclemptique seraient capables de déclancher des crampes en provoquant des spasmes vasculaires. Mais DUMONT note que nombre de toxémies ne s'accompagnent pas de crampes, et que d'autrepart, le pourcentage de signes de néphropathie n'est pas plus élevé chez les femmes présentant des crampes que chez celles qui en sont indemnes.

VARELA signale la possibilité de compression du nerf sciatique par le front du foetus dans les variétés antérieures de la présentation du sommet, mais cette étiologie ne peut être en cause que si la présentation est engagée, elle ne saurait être retenue dans la majorité des cas, au cours des derniers mois de la grossesse. Dans les crampes survenant pendant le travail la compression des sciatiques peut jouer un rôle, sans doute

mais bien d'autres causes sont à envisager tels que la fatigue musculaire, la position inconfortable.

Les troubles de la statique rachidienne , d'autant plus accentués que la grossesse avance en âge seraient à prendre davantage en considération mais l'apparition nocturne des crampes n'est pas en leur faveur.

DUMONT accord plus d'importance aux varices, mais reconnait que beaucoup de ses patientes n'en présentaient pas, du moins cliniquement décelables.

En définitive, le facteur primordial lui parait être une carence en vitamines du groupe B, carence dont on connait le rôle dans l'apparition des troubles nerveux (Beri-béri, pellagre). Cette hypovitaminose B trouverait confirmation dans les travaux de MARKEES.

Cet auteur constate que la pyruvicémie est élevée chez les femmes enceintes, ce qui semble prouver un déficit en cocarboxylase, mais ce trouble métabolique est surtout marqué chez les vomisseuses donc dans les trois premiers mois. Il serait intéressant à ce propos de savoir si les femmes atteintes de vomissements graves présentent plus souvent que les autres des crampes musculaires.

L'hypothèse d'une carence en vitamine B est reprise par H.O. KLEIME qui incrimine plus précisément un déficit en riboflavine, d'où découlerait un trouble de la phosphorylation des hydrates de carbone à l'intérieur du muscle , et partant du trouble de sa nutrition.

6/ - TRAITEMENT DES CRAMPES :

L'important n'est pas à vrai dire de faire céder la contracture douloureuse lorsqu'elle s'est installée. Nous avons vu qu'il s'agissait d'un phénomène paroxystique dont la durée spontanée n'excède pas quelques minutes.

Diverses manoeuvres simples peuvent d'ailleurs hâter sa disparition :

- appui de la plante du pied sur le sol froid,
- massage doux du groupe musculaire atteint: ils agiraient en éliminant mécaniquement les substances toxiques,
- mouvements volontaires d'hyperflexion dorsale du pied.

La rapidité de la résolution spontanée fait paraitre douteuse l'efficacité du "petit moyen simple et peu connu" préconisé par BORDIER et consistant à entourer sans le serrer le membre malade d'un écheveau de chanvre, ou d'une grosse ficelle.

En fait, le but de la thérapeutique est d'empêcher la survenue des crampes chez les sujets qui en présentent de manière habituelle, telles de nombreuses femmes enceintes. Le nombre des hypothèses étiopathogéniques explique la multitude des traitements parfois contradictoires proposés.

On a d'abord songé à corriger les déséquilibres électrolytiques.

MILLS préconise l'acide chlorhydrique per os, dilué, pour toutes les crampes, de toute étiologie. Cette idée est reprise par LAPRESLE.

ROBINSON, nous l'avons vu rapporte l'origine des crampes à une déperdition chloro-sodique, ce qui parait un peu paradoxal chez la femme enceinte. Néanmoins, un traitement par le chlorure de sodium lui aurait donné 88% de succès dans une série de 96 cas.

D'autres auteurs auraient obtenu des résultats avec le chlorure d'ammonium qui provoque précisément une élimination d'eau et de sodium.

L'éventuelle tétanie latente de la femme enceinte a été sanctionnée par l'administration de calcium et de vitamines D2. Pour DUMONT, les résultats ont été décevants: 22% de guérison, 30% d'amélioration,

47% d'échecs, dans une série de 36 malades. De même , ROBINSON obtient des taux de guérison voisins chez les femmes traités soit par le lactate de calcium soit par un placebo de saccharine.

Alors qu'ALAJOUANINE et ses collaborateurs reproduisaient des crampes au moyen de la néo-stigmine, cette drogue associée à l'atropine les a fait disparaitre chez les malades de COSTE ET SORS.

Le sulfate de quinine a été très utilisé surtout aux ETATS UNIS où NICHOLSON et FALCK ont traité avec succès 23 jeunes soldats. Les malades qui reçoivent 0,32 g/jour de sulfate de quinine pendant 6 ou 7 jours, furent indemnes de crampes pendant plusieurs semaines.

Il semble que la quinine ait acquis droit de cité comme médicament des crampes. Mais son action ocytocique en interdit évidemment l'emploi chez la femme enceinte.

La vitaminothérapie, par conséquent prend ici un intérêt primordial.

C'est à l'acide ascorbique que l'on s'adressa d'abord: GIROUD et RATSIMANANGA démontrent les rapports étroits existant entre le fonctionnement cortico-surrénal et la vitamine C. L'acide ascorbique agit en synergie avec les hormones du cortex surrénalien. Ces auteurs le prescrivent à doses élevées, un à deux grammes dans les contractures musculaires. C'est cette même posologie que MARTIN du PAN et LOUFTI adoptent chez les sujets souffrants de courbatures et de fatigue musculaire. Ils attribuent ces phénomènes à l'accumulation de l'acide lactique.

L'acide ascorbique en le catabolisant, grâce à ses propriétés oxydo-réductrices, s'opposerait à son accumulation.

Les succès obtenus représenteraient 80% des cas traités. Néanmoins la plupart des auteurs délaissèrent l'acide ascorbique au bénéfice des vitamines du groupe B qui donnèrent des résultats plus constants. Les différents constituants du groupe eurent leur défenseurs :

- CACHERA préconisa l'emploi de la vitamine B1.

Mais la première publication précise de résultats positifs obtenus grâce à la vitaminothérapie B2 est due à PERRAULT en I946: il obtient la guérison par la riboflavine d'un malade souffrant "d'asthénie douloureuse musculaire d'effort" consécutive à une intoxication chronique par l'oxyde de carbone. La vitamine B2 avait été donnée per os à raison de I8 mg par jour pendant I0 jours. Les crampes disparurent dès le 2° jour du traitement, et ne réapparurent plus. De même cédèrent les crampes d'une femme porteuse de reins polykystiques avec une urée sanguine à un gramme par litre.

La même année, BOULENGER, élève de PERRAULT fait état, dans sa thèse , de 25 cas de crampes guéries par la riboflavine. Ces malades appartenaient à des catégories assez disparates du point de vue étiologique: on relève dans sa série, à côté de crampes d'allure essentielle, d'autres secondaires à des intoxications, à des infections, à un diabète, à une sciatique chez une femme enceinte.

Dans tous ces cas la riboflavine administrée à des doses de I2 à I8 mg par jour a amené la guérison parfois suivie de rechutes, il est vrai, lorsque l'arrêt du traitement était trop précoce. Ces récidives cédèrent presque toujours d'ailleurs à une reprise de la thérapeutique.

En I947 la vitamine B2 est utilisée avec succès par THIERS, RACOUCHOT et CHASSAGNAC dans les myalgies nocturnes des variqueux. En I947 également HALNA publie dans sa thèse trois observations originales de crampes musculaires guéries par un traitement mixte aneurine-riboflavine.

MARCHE chez des sujets présentant un état rappelant la "maladie des crampes", associe au repos et à un régime alimentaire riche en graisse et en hydrates de carbone, des injections parentérales du complexe B et par voie orale la riboflavine (20 à 50 mg) et la vitamine C -(500 mg). Dans tous les cas la guérison fut obtenue.

DUMONT en I95I fait une étude comparative de l'efficacité des différents composants du groupe B. Il les a utilisés isolés ou associés dans plusieurs séries de femmes enceintes souffrant de crampes.

Les meilleurs résultats lui furent donnés par l'acide panthoténique qu'il administra sous forme de panthénol à raison de 0,I0 g. par jour.

Le tableau suivant, publié dans "Gynécologie et obstétrique" en I95I résume ses résultats globaux.

TRAITEMENT	CALCIUM CALFIFEROL	B I	B 2	P P	COMPLEXE B	PANTHENOL
Nombre de cas	36	35	30	22	35	I26
Guérisons	22%	57%	50%	40%	5I%	6I%
Améliorations	30%	28%	26%	35%	28%	25%
Echecs	47%	I4%	24%	22%	22%	I4%

Les résultats étaient comparables pour le panthénol et l'aneurine mais le délai d'action du panthénol était beaucoup plus court.

Pour les femmes ne présentant pas de troubles veineux, les statistiques étaient meilleures encore : 70% de succès, seulement 6% d'échecs complet.

En I954, H.O. KLEINE fait état des résultats excellents de la ribloflavine sur les crampes de 80 femmes enceintes.

Nous rapporterons plus loin les résultats que nous avons obtenus avec cette vitamine.

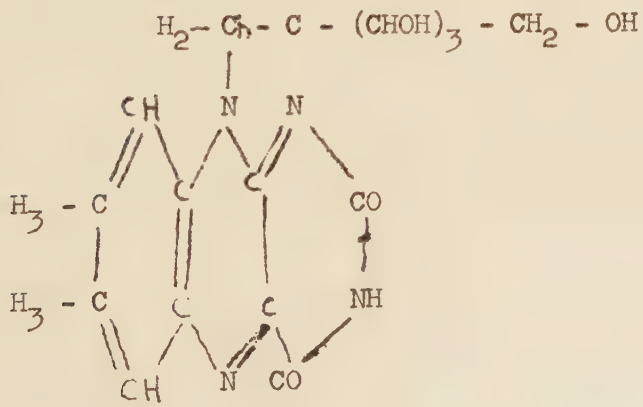
II - LA RIBOFLAVINE : PROPRIETE, CONSEQUENCES DE SES CARENCES

Bien que le pigment jaune du lait fut dès I779 isolé, par BLYTH, qui le nomma lactochrome, ses propriétés biologiques et biochimiques ne furent connues que beaucoup plus tard.

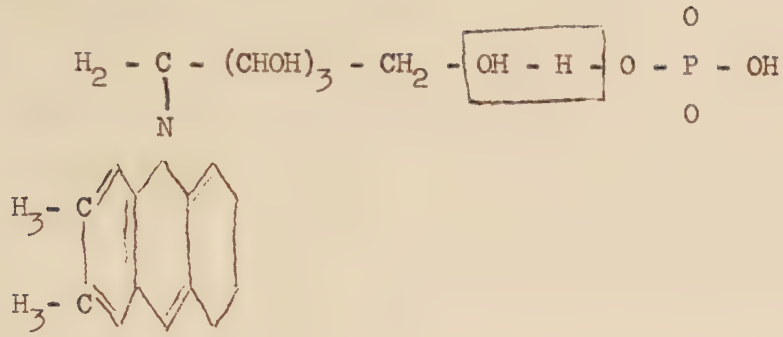
En I926 GOLDBERGER et LILLIE distinguent dans la vitamine B, un facteur thermolabile à action neurotrope, et un facteur thermostable, nécéssaire à la croissance du Rat; ils nomment ce dernier vitamine B2.

Une dizaine d'années plus tard KUHN isole du lait un pigment jaune cristallisé qu'il nomme lactoflavine. Il en établit la formule, en réalise la synthèse. Il démontre son identité avec le "ferment jaune" que WARBURG et CHRISTIAN ont isolé de la levure de bière, et lui trouve des propriétés vitaminiques B2. Par ailleurs, la vitamine B2, telle qu'elle était alors définie, se révèle être un complexe et c'est à l'un de ses composants, la lactoflavine qu'est désormais réservé la terme de vitamine B2.

Celle-ci plus couramment appelée à l'heure actuelle riboflavine répond à la formule suivante :



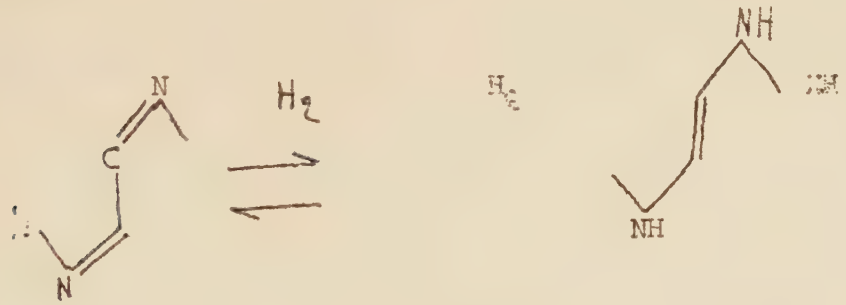
Son ester phosphorique :



entre dans la composition du groupement prosthétique de tous les flavo-protéides dont le ferment jaune de Warburg.

Ces corps ont une importance ectrême dans le métabolisme cellulaire où ils agissent comme transporteurs d'hydrogène.

La lactoflavine en effet existe sous deux formes, oxydée et réduite.



Elle interviendrait dans le cycle de KREBS entre les systèmes deshydrogenant et oxygénant.

Il est compréhensible que sa carence entraine des troubles graves. Ceux-ci ont fait l'objet de nombreuses études, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique.

A/ - CHEZ L'ANIMAL :

Les signes de carence varient beaucoup d'une espèce à une autre. Néanmoins se retrouvent constamment des signes oculaires (kératite, hyperhémie cornéenne, cataracte), cutanéo-muqueux (stomatite, glossite, alopécie, sclérodermie).

Chez le Rat il existe un signe majeur: l'arrêt de la croissance.

Chez le Chien les troubles nerveux sont au tout premier plan: ataxie, paralysies, degré variable des spasmodicité.

A l'autopsie on trouve une démyelinisation nette des nerfs périphériques et de la substance blanche cérébrale et médullaire. Ces mêmes phénomènes sont constatés chez le Poulet.

B/ - CHEZ L'HOMME :

L'ariboflavine se manifeste souvent associée aux carences en autres vitamines B. Elle jouerait un rôle dans la pellagre et le béri-béri.

Plus rarement elle peut être isolée. Elle peut être due à :

- une carence alimentaire réelle: maladie de misère visible chez les peuples sous-alimentés,

- un défaut d'absorption intestinale,

- une carence relative : la riboflavine intervenant dans le métabolisme des hydrates de carbone, lorsque la ration glucidique augmente, les besoins en vitamine B2 augmentent dans les mêmes proportions.

La carence relative est une maladie de civilisation. Elle se rencontre dans les populations dont la ration calorique est élevée, et qui se nourissent d'aliments industriellement épurés de sources de riboflavine (farine blutée).

Quelle que soit son origine l'ariboflavinose se traduit essentiellement, comme chez l'animal, par des lésions oculaires : héméralopie, baisse de l'acuité visuelle (la riboflavine existe à l'état libre dans la rétine), glossite, chéllite.

Pour STANNUS existerait de plus: nervosité, insomnie, parésie des extrémités, crampes musculaires, asthénie.

Il est à noter d'ailleurs que l'asthénie résiduelle de la pellagre traitée par l'amide nicotinique peut régresser sous l'action de la ribloflacine.

ETUDE DE L'ACTION DE LA RIBOFLAVINE SUR LA CONTRACTURE MUSCULAIRE

I - ETUDE EXPERIMENTALE

A - ACTION SUR LA CONTRACTURE MUSCULAIRE

1/ - Action sur la préparation nerf-muscle in situ chez le Rat

2/ - Action sur la préparation nerf-muscle isolée chez la Grenouille

B - ACTION SUR LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

II - ETUDE CLINIQUE

I - ETUDE EXPERIMENTALE

Parallèlement à l'action clinique de la riboflavine que nous verrons plus loin nous avons entrepris l'étude de son action sur la contracture musculaire expérimentale d'une part, et son influence sur la curarisation d'autre part.

A - ACTION SUR LA CONTRACTURE

Nous avons fait une étude comparative de l'effet sur le muscle tétanisé, de la riboflavine et de deux autres médicaments, déjà employés pour combattre les contractures musculaires : benzoate de quinine et thiocolchicoside.

Nous avons choisi deux tests :

1/ - Préparation nerf-muscle in situ chez le Rat,

2/ - Préparation nerf-muscle isolée de Grenouille

L'une et l'autre tétanisée électriquement.

1/ - Action sur la préparation nerf-muscle insitu chez le Rat :

Technique : Nous disposons de gros rats mâles (250 g. environ) Ces animaux sont endormis par injection intra-péritonéale de nébubarbital. Le jambier natérieur est disséqué et son tendon, sectionnée, est relié au système enregistreur d'un kymographe par l'intermédiaire d'un ensemble

amplificateur de tambours de MAREY. Le nerf grand sciatique homolatéral est également disséqué. Un excitateur à verrou le relie à un neuro-stimulateur. Celui-ci débite des ondes électriques rectangulaire d'une largeur de une milliseconde sous un potentiel de 2,5 volts, à une fréquence de 60 par seconde.

Analyse de la courbe : Après quelques contractions isolées, la contracture apparait, augmente rapidement, puis diminue progressivement en 2 minutes environ. A la fin elle est asymptotique à son niveau de départ, si bien qu'il est difficile d'évaluer avec exactitude la durée de la contracture; c'est pourquoi nous avons préféré déterminer la durée de la demi-contracture (D.D.C.) en traçant une parallèle au niveau de départ, à mi hauteur entre celui-ci et le plus haut point atteint par la contracture, sans tenir compte des contractions isolées qui suivent le début de la stimulation électrique. Pour simplifier la lecture, les résultats que nous reportons dans les tableaux représentent la longueur en millimètres du segment de cette parallèle, compris entre la projection sur elle du sommet et de la contracture et le point où elle coupe la courbe. Pour avoir les valeurs en unités de temps, il suffit de savoir qu'à la vitesse de déroulement choisie, un millimètre représente 2,6 secondes.

Il était d'abord nécessaire de s'assurer qu'en l'absence de traitement les deux pattes du même animal donnaient des tracés de contracture identiques.

Une série de I5 rats témoins (tableau 1) le pourcentage moyen de variation de la D.D.C. (durée de demi-contracture) de la patte droite par rapport à la patte gauche fut de -11 $\pm$ 8 pour cent, variation faible et statistiquement non significative.

Nous sommes alors passés à l'étude de l'action des médicaments Après stimulation de la patte gauche et enregistrement de sa courbe de contracture on injecte par voie intra-péritonéale le produit à étudier.

Vingt minutes plus tard on enregistre la courbe de contracture de la patte droite.

a/ - Action de la riboflavine :

Trois animaux ont reçu des doses assez fortes: de 1 à 5 mg/kg. Il semble qu'à ces doses le produit augmente plutôt la durée de la contracture.

Nous avons alors diminué la dose de riboflavine injectée: 0,05 mg/Kg. Cependant sur une série de six sujets (tableau 2) l'effet du produit a été nul puisque la variation moyenne de durée de demi-contracture entre les deux pattes a été de -2 ± 7 pour cent.

Nous avons dans une dernière série diminué encore davantage la dose de riboflavine : 0,02 mg/Kg (tableau 3). Là encore le produit a été sans action puisque la variation moyenne de durée de demi-contracture a été de -5 ± I2 pour cent.

b/ - Action de benzoate de quinine :

Nous avons d'abord injecté à 6 rats 0,05 mg/kg de benzoate de quinine (tableau 4) en solution acqueuse.

La D.D.C. a diminué, en moyenne de I6 ± 6 pour cent. Mais cette différence n'est pas significative par rapport aux témoins.

Une deuxième série de 4 rats reçut des doses 10 fois plus fortes : 0,50 mg/kg. Les résultats ne furent pas plus favorables puisque l'écart procentuel moyen fut de -6 (tableau 5).

Dans cette dernière série 8 rats reçurent le benzoate de quinine à la dose de 0,I0 mg/kg (tableau 6). On note ici que les résultats ne furent pas homogènes puisque la D.D.C. a été ici, suivant les cas soit diminuée, soit augmentée: de -78% à+I57%. Il semble qu'à

cette dose tout se passe comme si la quinine tantôt favorisait la contracture et tantôt la combattait. Nous savons d'ailleurs que l'effet de la quinine dans ce domaine peut s'inverser suivant les doses. Ici il faut sans doute incriminer une différence de réceptivité d'un animal à un autre, expliquant ces résultats paradoxaux pour une même dose.

c/ - Action du thiocolchicoside :

Deux animaux reçrent du thiocolchicocide à raison de 5 mg/ kg de poids. Alors que dans un cas la durée de demi-contracture des deux pattes fut exactement égale, dans l'autre la variation fut de + 220 pour cent.

Abandonnant les essais pour cette dose nous injectâmes à trois animaux 1 mg par Kg de poids: l'écart procentuel moyen de la patte droite par rapport à la patte gauche fut de : -I4. A nette dose le produit est donc sans action (tableau 7).

A la dose de 0,2 mg par Kg de poids, pour une série, de 3 rats également nous eumes une variation moyenne de + 300 p.cent: le thiocolchicocide semble ici favoriser la contracture musculaire (tableau 8).

CONCLUSION :

Il ne nous a pas été possible , chez le rat, de déceler une action de la riboflavine sur la contracture musculaire. La quinine semble également sans effet; elle a cependant à la dose de 0,I0 mg par Kg, une action ambigue.

A la dose de 0,2 mg/kg le thiocolchicoside favoriserait la contracture .

Notons enfin que la réponse peut varier beaucoup d'un sujet à l'autre.

2/ - Etude sur la préparation nerf-muscle isolée de Grenouille :

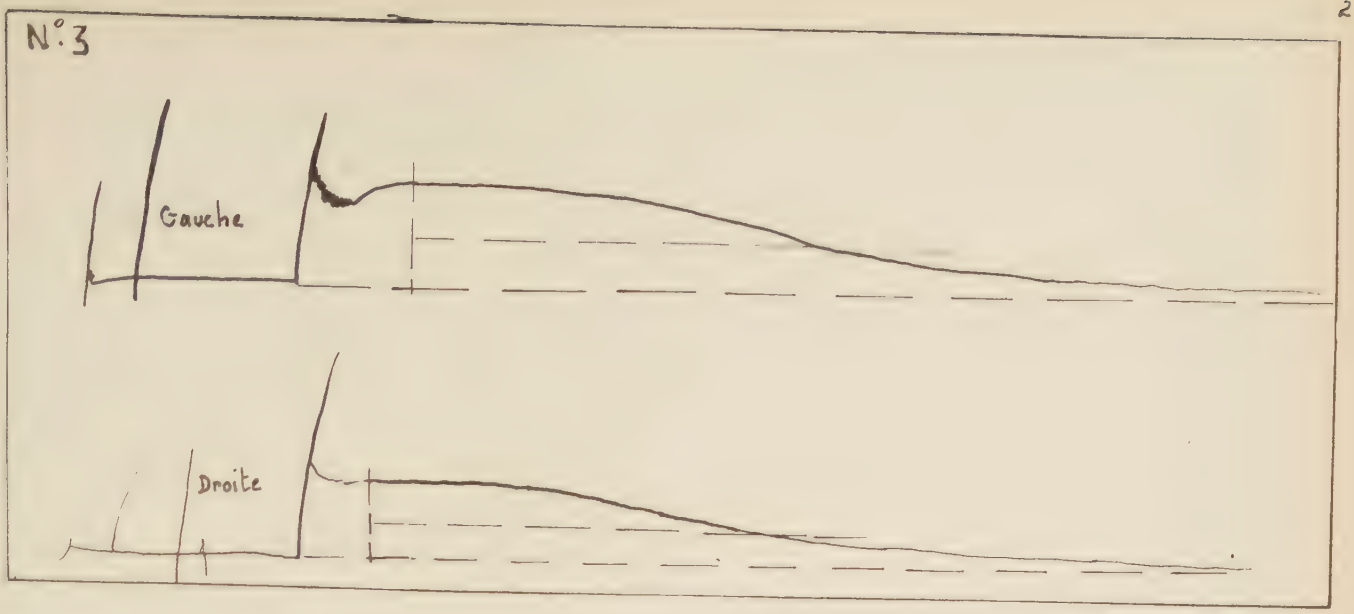
Les grenouilles sont décérébrées et la moelle épinière est détruite de façon à obtenir un animal dépourvu de tout réflexe médullaire.

On isole les pattes postérieures en conservant les connexions du plexus sciatique (racines du sciatique). Le gastro-crémien est alors disséqué et son tendon coupé à l'aide d'un fil de soie permettant de l'attacher au tambour enregistreur de la même façon que l'avait été le tendon du jambier antérieur chez le Rat. Les racines du sciatique sont alors excitées électriquement à l'aide du neuro-stimulateur par des ondes rectangulaires d'une largeur de 5 millisecondes pour un potentiel de 0,25 volt, à la fréquence de 10 à la seconde.

On enregistre d'abord la courbe de contracture de la patte gauche, puis on baigne la préparation pendant 20 minutes dans du liquide de Ringer auquel on ajoute éventuellement le produit à étudier, on enregistre de la même façon la courbe de contracture de la patte droite.

La lecture des courbes a été effectuée de la façon déjà indiquée au paragraphe précédent pour l'étude sur le Rat.

Comme pour le rat il était d'abord nécessaire de s'assurer que la patte droite stimulée 20 minutes après la patte gauche suivant la technique que nous venons de décrire donnait une réponse semblable à celle de la patte gauche choisie comme étalon. Nous contituames donc une série témoin de 30 grenouilles. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 3. On constate que les variations de la durée de la demi-contracture de la patte droite par rapport à la patte gauche sont peu importantes puisque le pourcentage moyen de variation est de-1% ± 3 pour cent.



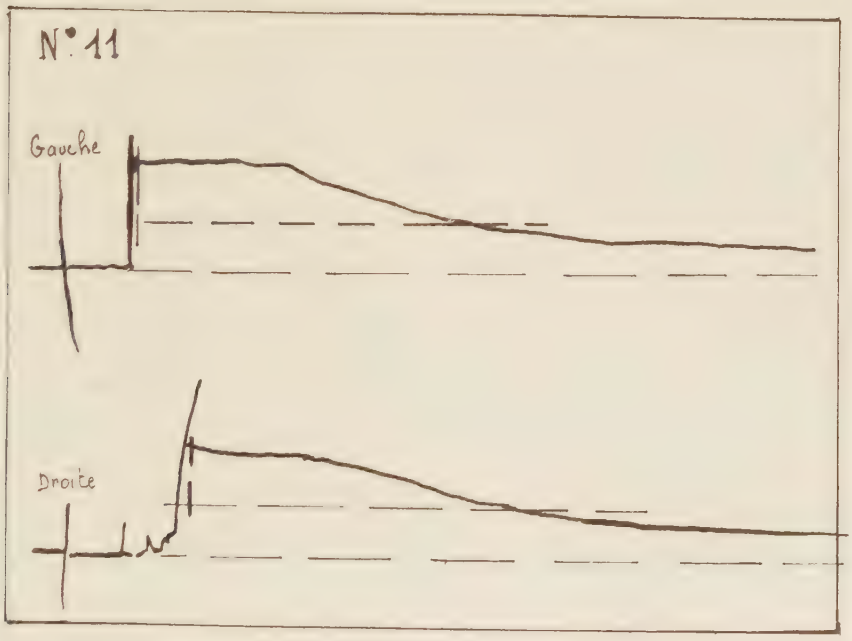


fig. 1 Quelques exemples de tracés de tétanisation avant et après bain dans le liquide de RINGER

Nous avons alors étudié l'effet des différents produits déjà utilisés sur le rat en les mettant en solution, à concentration variable dans le bain de liquide de RINGER.

Action de la Riboflavine: Nous avons utilisé trois concentrations :

1×10^{-4} soit 100 µg/ml = 0,1 mg

5×10^{-5} soit 500 µg/ml = 0,5 mg

1×10^{-3} soit 1 mg/ml

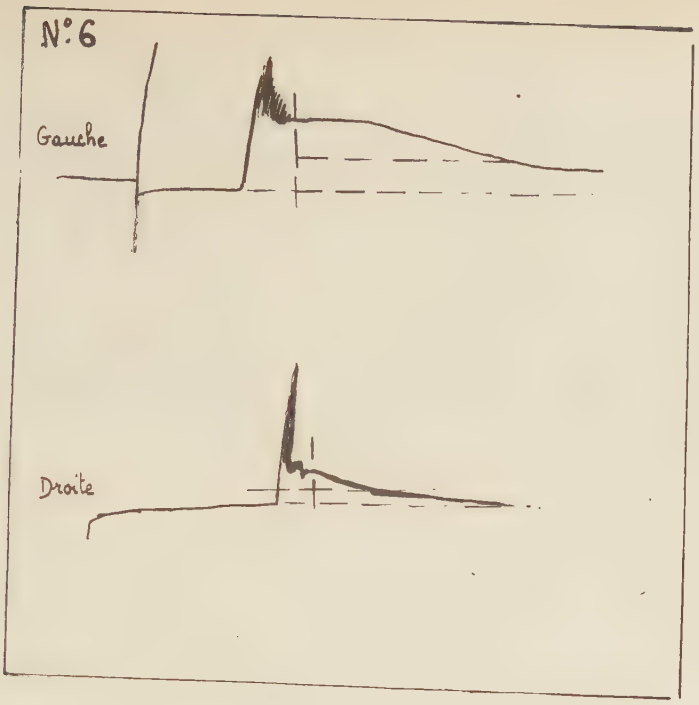
A la concentration la plus faible (tableau 10), la variation moyenne de la durée de demi contracture est de -19 ± 8 pour cent. Il n'y a donc pas de différence avec la série témoin.

A la concentration moyenne (tableau 11) la riboflavine est très active puisque, après le bain, la durée de demi-contracture diminue de -55 ± 9 pour cent. Cette différence est statistiquement extrêmement significative (P inférieur 0,001).

Nous avons fait trois essais avec la dose forte de riboflavine: après le bain, dans 2 cas la préparation ne répondit pas à la stimulation et dans le 3° cas la réponse était extrêmement faible et courte.

Il n'est pas possible de savoir si l'action du produit dépasse le but visé en empêchant toute contraction ou s'il y a là un effet toxique.

Benzoate de quinine : A la concentration de 100 µg/ml (tableau 12) la variation moyenne de la durée de demi-contracture est de -16 ± 6 pour cent. Il n'y a pas de différence avec la série témoin.



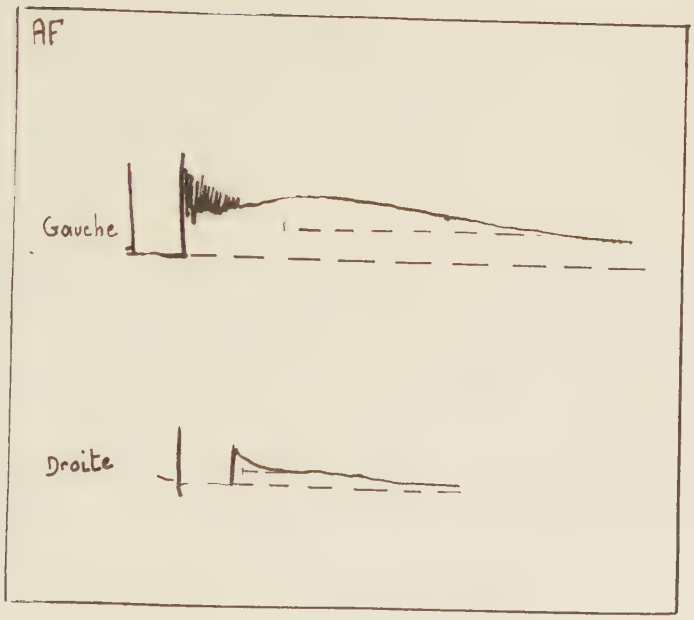


Fig. 2 . Quelques exemples de tracés de tétanisation avant et après bain dans une solution de RIBOFLAVINE

A la concentration de 5×10^{-4} (tableau I3) le Benzoate de quinine est actif : en effet la durée de demi-contracture diminue de 29 ± 5 pour cent.

THIOCOLCHICOSIDE : Nous avons utilisé 2 concentrations. Une concentration de 10 µg/ml: cette série comportait 4 grenouilles: la variation moyenne procentuelle était de + 20 ± pour cent (tableau I4).

A la concentration de 100 µg/ml les résultats furent plus nets encore.

Pour une série de 7 animaux la variation moyenne procentuelle fut de + 36 ± I5 (tableau I5).

CONCLUSION :

Dans les mêmes conditions expérimentales, les préparations nerf-muscle isolées de gastro-cnémien gauches et droites de grenouilles donnent , sous stimulation électrique des courbes, de concentration sensiblement identiques.

Sous l'influence de la riboflavine, celles-ci retrouvent très rapidement leur tonus de départ, tandis que l'effet de benzoate de quinine, bien que net, est moins intense.

Pour ce qui est du thiocolchicoside il faut noter le résultat paradoxal obtenu: dans nos conditions expérimentales, il favorise la contracture.

B/ - ACTION SUR LA PLAQUE MOTRICE :

Nous venons de voir que la riboflavine diminuait dans des proportions considérables la durée de la contracture, au moins chez la grenouille. Le niveau d'action du produit restait à déterminer. Nous savons, d'autre part que pour ALAJOUANINE et ses collaborateurs les phénomènes déclenchant les crampes se situent à la jonction neuro-musculaire. Il était naturel dès lors, de se demander si ce n'était pas là qu'agissait la vitamine B2. Pour vérifier ce fait nous avons cherché si la riboflavine modifiait l'action paralysante du curare.

Technique : Nous pratiquons le test du "head-drop". Nous injectons par voie intraveineuse une solution de D-Tubo-curanine à des lapins de 2,500 Kg. L'injection est poussée à raison de 0,4 mg de curare par minute jusqu'à ce qu'on obtienne une chute de la tête par paralysie des muscles de la nuque.

On procède par essais croisés à 48 heures d'intervalle. Dans l'un des temps l'animal reçoit 10 minutes avant le curare, la riboflavine en injection intra-veineuse à la dose de 0,20 mg par Kg. Dans l'autre temps le curare est injecté sans médication préalable. L'essai croisé a pour but d'éliminer toute influence extérieure.

On note la variation procentuelle de la quantité de curare nécessaire au head-drop sous l'influence de la riboflavine.

Notre étude porte sur 9 animaux. La variation moyenne procentuelle de la quantité de curare utile est de + 21 $\pm$ 5. La dose de D-Tubo curanine nécessaire au head-drop est donc plus élevée chez l'animal ayantreçu de la riboflavine. En d'autres termes cette dernière protège contre les effets du curare. On peut en conclure qu'elle agit bien au

niveau de la plaque motrice. Notons que cette propriété anticurare constitue un paradoxe apparent avec son action relaxatrice que nous avons vu plus haut. Mais nous savons que l'acétylcholine elle-même contracturante à doses faibles devient curarisante à doses élevées.

TABLEAU I - RATS TEMOINS

N°	Patte C1	Patte D	Ecart procentuel
I	I2	I0	-I7
2	I3	9	-3I
3	I7	I5	-I2
4	I3	8	-38
I0	II	II	0
I2	I6	I2	-25
I6	I3	I4	+8
I8	II	I6	+ 45
43	I0	7	+50
42	II	9	-I8
S1	7	6	-I4
S7	9,5	4	-58
S8	8,5	8	6
S9	5	7	+ 40
S11	4,5	3,5	-36

TABLEAU 2 - RATS B2 : 0,05 mg/kg

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
2I	I3	I6	+22
27	II	I2	+9
29	II	I0	-9
3I	I3	I3	0
43 bis	I4	I3	-7
45	II	8	-27

TABLEAU 3 - RATS B2 : 0,02 mg/Kg

N°	Patte gauche	patte droite	Variation %
32	I0	I0	0
33	9	9	0
34	7	I0	+ 43
35	I5	I0	-33
46	I2	7	-42
47	I0	I0	0

TABLEAU 4- QUININE : 0,05 mg/kg - RATS

N°	Contraction de la patte gauche	Durée de contr. de la patte D.	Ecart procentuel
37	20	I6	-20
38	I6	II	-3I
39	II	I2	+ 9
40	(I0)	(20)	(+100)
4I	I8	I7	-6
42 bis	I4	I0	-29
44	I4	II	-2I

TABLEAU 5 - RATS QUININE 2,5 ml à 50 /ml : 0,50 mg/kg

N°	Durée de contrac. patte G.	Durée de contrac. Patte D.	Ecart procentuel
S2	9	I8	+ I00
S3	43	20	-40
S4	7,5	8,5	+ I2
S5	I4	I2	-7
S6	9,5	I0,5	+ 11

TABLEAU N° 6 - RATS : quinine : 0,I0 mg/kg

N°	Durée de contrac. G.	Durée de contraction D.	Ecart procentuel
S I3	9	2	-78%
S I4	2	2 I/2	+25
S I5	2 I/2	3	+20
S I7			
S I8	23	22	-4
S I9	9	7	-22
S 20	4 I/2	I2	+ I67
S 2I			
S 34	I7	I0	-4I
S 35	7	I8	+ I57

TABLEAU 7 - RATS THIOCOLCHICOSIDE : 1 mg/Kg

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
S 24	II	IO	-9
S 25	8	8	0
S 26	I7	II I/2	-32

TABLEAU 8 - RATS THIOCOLCHICOSIDE : 0,2 mg/kg

N°	Patte gauche	Pattê droite	Ecart procentuel
S 29	2	25	+ II50
S 30	7 I/2	30	+ 360
S 32	3I	8	-74
S 33	7	50	+ 6I2

TABLEAU 9 - GRENOUILLES TEMOINS

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
OBA	40	38	-5
OBB	46	34	-6
OBC	40	45	+I2
OBE	52	23	-56
OBF	35	30	-I4
OBH	32	29	-9
OBI	36	27	-25
OBK	40	26	-35
OBL	36	22	-39
OBM	40	27	-32
OBN	45	30	-33
OBO	49	20	-59
OBP	36	20	-44
I	42	48	+ I4
IB	43	40	-7

../..

2 B	65	56	-I4
3	54	54	0
7	49	33	-33
II	42	45	+ 7
A C	26	I9	-23

TABLEAU IO - GRENOUILLE B2 : 0,10 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart ponctuel
4	33	2I	-36
5	35	22	-37
8	39	38	-3
IO	62	50	-I9
I4	50	49	-2

TABLEAU 11 - GRENOUILLES B2 : 0,500 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
AD	24	5	-79
AE	20	5	-75
AF	39	I5	-62
BB	24	6	-75
BE	8	7	-I3
DA	20	II	-45
DB	23	I4	-39

TABLEAU I2 - GRENOUILLES : quinine 0,10 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
9	60	43	-28
I2	25	23	-8
I3	42	37	-I2

TABLEAU I3 - GRENOUILLES : quinine 0,500 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
BA	44	28	-36
CA	II	8	-27
CB	9	6	-33
CC	8	4	-55
CD	9	4	-56
CE	6	4	-33

TABLEAU I4 - GRENOUILLE THIOCOLCHICOSIDE: 0,01 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart procentuel
SGI	47	32	-32
SG2	29	4I	-4I
SG8	40	38	-5
SG9	6	I0 I/2	+ 75

TABLEAU I5 - GRENOUILLE THIOCOLCHICOSIDE : 0,10 mg/ml

N°	Patte gauche	Patte droite	Ecart ponctuel
SG3	27	20	-35
SG4	8	I4	+ 75
SG5	2I	37	+ 76
SG6	I2	I4	+ I7
SG7	3I I/2	47	+ 49
SGI0	34	38	+ 58
SG11	9 1/2	I0 I/2	+ II

TABLEAU I6 - ACTION SUR LA CURARISATION DU LAPIN

N°	Dose total de curare	Dose de curare après B2	Ecart procentuel
L1	2,4	2,8	+ I7
L3	2	2,4	+ 20
L5	2,8	4	+ 43
L6	2,2	3,2	+ 45
L8	2,4	2,4	0
L9	3,2	3,6	+13
L14	I,2	I,6	+ 25
L15 bis	I,6	2	+ 20
L16	2	2,I	+ 5

ETUDE CLINIQUE

Notre statistique porte sur vingt trois femmes enceintes ayant présenté des crampes au cours de leur grossesse.

Dans la majorité des cas les crampes apparurent à partir du 6° mois de la gestation. Dans quelques cas pourtant elles furent plus précoces; jamais toutefois elles ne furent notées, en l'absence d'autre cause avant la fin du 4° mois.

Ces patientes furent traitées par la riboflavine par voie orale à raison de 40 mg par jour. Dans une première série le médicament fut donné jusqu'à disparition des crampes. Par la suite nous fumes amenés à l'administrer systématiquement pendant IO jours.

Nous n'avons pas fait en clinique d'étude comparative, comme nous l'avions fait en expérimentation animale. La quinine en raison de ses propriétés ocytociques ne pouvait être employée chez la femme enceinte. Quant au thiocolchicoside, son action cytotoxique, peut présenter un danger pour le foetus lors d'un traitement prolongé.

RESULTATS :

Nous considérons comme succès de la thérapeutique tous les cas où, au bout d'une semaine au plus de traitement, les crampes disparurent complètement: 15 femmes sont à ranger dans cette catégorie soit 65 pour cent au total. Les délais d'action de la riboflavine varient de 24 heures à

8 jours. Néanmoins nous fûmes lors de nos premières constatations frappés par la fréquence des récidives: sur les 16 cas dont nous pouvions alors disposer nous comptions 10 guérisons dont 5 ne furent pas définitives. Les crampes réapparurent dans des délais variant de quelques jours à 1 mois après la fin du traitement. Ces récidives, sans doute furent influencées par une reprise de la thérapeutique, mais moins bien que les premières crises, et 3 fois nous n'obtimmes que des soulagements partiels. Dans un cas se produisirent des récidives itératives cédant à la riboflavine mais pour se reproduire ensuite.

C'est alors que nous décidâmes de donner le médicament systématiquement pendant 10 jours même si la sédation survenait plus rapidement, six femmes furent soumises à ce traitement; cinq d'entre elles guérirent dans les délais habituels. Aucune ne présenta de récidive.

Sans obtenir la guérison nous avons chez quatre femmes eu des résultats positifs: les crampes diminuèrent en intensité et en fréquence; nous noterons à ce propos que dans ce groupe, représentant 17 pour cent du total , trois patientes présentaient des varices, très importantes chez l' une d'elles, la quatrième avait eu une sciatique, unilatérale, par hernie discale et présentait des crampes, bilatérales depuis le début de sa grossesse; il en avait été de même lors de ses deux précédentes gestations.

Chez deux femmes, l'échec ne eput être mis en doute. Malgré la poursuite du traitement les crampes durèrent jusqu'à l'accouchement.

Dans les deux cas restant , la guérison survint, respectivement au bout de 3 semaines et 1 mois. Le rôle de la thérapeutique est ici d'autant plus douteux que, nous l'avons vu, un certain nombre de malades guérissent spontanément avant le terme de leur grossesse.

En résumé, nous pouvons ainsi exposer l'action de la vitamine B2 dans notre série :

- guérisons: I5 cas soit 65%
- améliorations : 4 cas soit I7%
- échecs : 4 cas soit I7%

DISCUSSIONS DES RESULTATS :

La riboflavine s'est montrée efficace, à des degrés différents dans 82 pour cent des cas. Nous n'avons trouvé aucune cause pouvant expliquer les échecs que nous avons rencontrés (I7%).

Par contre, dans tous les cas où nous n'obtimmes qu'une guérison incomplète, où les crampes ne furent qu'atténuées et espacées par la thérapeutique, elles étaient associées à des lésions vasculaires ou nerveuses importantes.

Le rôle joué par ces affections surajoutées est d'autant plus vraisemblable que, d'une part elles entrent dans le cadre des maladies capables, à elles seules, de déterminer des crampes et que, d'autre part, nous ne les retrouvons pas chez les patientes complètement guéries: le groupe des "améliorées' comprend la seule sciatique de notre série et trois variqueuses sur quatre, la dernière ayant guérie complètement. Notons , à ce propos, la rareté des troubles veineux chez ces femmes, en opposition avec les données classiques.

Enfin, si au début la moitié des guérisons rechutèrent , depuis l'instauration du traitement prolongé nous n'avons plus noté de récidive.

RESUME DES OBSERVATIONS

1 - Mme A. - crampes au 4° mois
- soulagées par 1 mois entier de traitement
- pas de troubles veineux

2 - Mme B. - crampes au 6° mois
- pas de troubles veineux
- guérison au bout de 3 semaines de traitement

3 - Mme B. - a présenté une sciatique unilatérale par hernie discale. A eu des crampes bilatérales tout au long de ses deux premières gestations, et dès le début de celle que nous avons étudiée. A été traitée à la fin du 8° mois. A présenté une amélioration partielle au bout de 4 jours.

4 - Mme C. - crampes au 8° mois
- présente quelques varices
- guérie au bout de 4 jours.

5 - Mme C. - crampes au 8° mois
- échec complet
- pas de troubles veineux

6 - Mme C. - crampes au 5° mois
- troubles veineux peu importants
- soulagement partiel après 4 à 5 jours de traitement
- récidive 20 jours après l'arrêt de la thérapeutique.

7 - Mme D. - Crampes au 5° mois
- pas de troubles veineux
- guérison au bout de 48 heures, suivies de récidives, itératives mais également curables.

8 - Mme D. - varices très importantes
- crampes presque subintrantes
- nettement améliorée par la thérapeutique
- poursuivie jusqu'à l'accouchement.

9 - Mme L. - crampes au 6° mois
- guérison définitive en 48 heures.

IO- Mme L. - crampe au 8° mois
- pas de troubles veineux
- guérie par 8 jours de traitement
- avait lors des grossesses précédentes présentées des crampes qui non traitées avaient oersisté jusqu'à l'accouchement.

11- Mme L. - crampes au 7° mois
- pas de troubles veineux
- échec.

I2 -Mme M. - crampes au 8° mois, très intenses, atteignant non seulement les mollets, mais aussi les cuisses;
- soulagée par 6 jours de traitement
- récidive au bout de 4 jours
- dédation partielle à la reprise de la thérapeutique
- pas de troubles veineux.

I3- Mme T. - crampes à 6 I/2 mois
- guérison en trois jours.

14 - Mme T. - crampes au 7° mois
- guérison au bout de 6 jours
- récidive I I/2 mois après, cédant complètement à la thérapeutique.

I5 - Mme C. - ne peut préciser le début de ces crampes
- guérie au bout de 24 heures
- pas de troubles veineux

I6 - Mme V. - crampes au 7° mois
- traitée au 8°
- pas de troubles veineux
- guérison définitive au 3° jour

I7 - Mme R. - crampes au 6° mois
- pas de troubles veineux
- guérison en 3 jours
- récidive presque immédiate, cédant à une reprise de la thérapeutique.

I8 - Mme M. - crampes au 6° mois
- pas de troubles veineux
- guérison en 3 jours, suivie de récidive, celle-ci est partiellement soulagée par une reprise de la thérapeutique.

19 - Mme G. - Crampes guéries en 8 jours
- pas de troubles veineux

20 - Mme A. - guérison au bout de 24 heures
- pas de troubles veineux

2I - Mme M. - crampes au 6° mois
- varices pendant la grossesse
- améliorée mais non guérie complètement

22 - Mme X. - guérison en 3 jours
- pas de troubles veineux

23 - Mme S. - guérison en 36 heures
- pas de troubles veineux.

C O N C L U S I O N

Nous avons fait une étude de l'action de la riboflavine sur la contracture musculaire.

1/ - L'étude expérimentale a porté sur :

a/ - l'excitation électrique de préparations nerf-muscle in situ chez le Rat et de préparation nerf-muscle isolée de Grenouille.

Chez cette dernière l'action de la riboflavine s'est montrée très supérieure à celle du benzoate de quinine.

b/ - l'action de la riboflavine sur la curarisation du lapin se fait dans le sens anticurare.

Il semble de ce fait que la riboflavine agisse sur la plaque motrice.

2/ - L'étude clinique :

Faite à l'occasion de 23 femmes enceintes présentant des crampes a donné 82 pour cent de résultats positifs : 65 pour cent guérison, 17 pour cent d'amélioration.

Un traitement prolongé pendant 10 jours est nécessaire pour mettre à l'abri des récidives.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur VARANGOT

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1 - Alajouanine (T.), Lefebvre (J.) etScherrer (J.) :

Essai d'étude Physiopathogénique des crampes musculaires.
(Revue de pteurologie - Août 1949 - n° 8, p. 633, 645).

2 - Bernhard : A propos de crampes.
(Concours médical 1947 p. 1904).

3 - Bordier : Petits moyens simples et peu connus
(Concours médical 1947 p. 1904).

4 - Boulenger (A.L.M.) : Sur une nouvelle indication thérapeutique de la vitamine B_2.
(Thèse dactylographiée Paris 19 Juin 1946 n° 367, 3è p).

5 - Cachera (A.) : Petits moyens simples et peu connus.
(Concours médical 1947 p. 594).

6 - Cazanian (P.) : Coup de chaleur des chauffeurs.
Etude clinique prophylactique et traitement.
Arch. méd. et Pharm. navales - 1928 - t. 118 n° 2.

7 - Coste (F.) et Sors (C.) :

Crampes, douleurs et contractions fibrillaires d'origine statique.
(Revue du Rhumatisme 1948 p. 224).

8 - Dumont (M.) : Les crampes musculaires des femmes enceintes. Leur traitement par le Panthénol.
J. Med. Lyon 5 Mars 1951 : n° 748, p. 221, 225.

9 - Dumont (M.) : Etude clinique, pathogénique et thérapeutique des crampes musculaires des femmes enceintes. Action particulière du panthénol.
(Gyn. Obst. 1951, 50, n° 5, 501-509).

10 - Giroud (A.) et Ratsimananga (R.) :

Importance de l'acide ascorbique pour l'organisme au travail (Archives Hosp. n° 15, oct. 1939 p. 891-98).

11 - Giroux : Les crampes musculaires.
Encyclopédie Médico-Chirurgical Neurologie 1, 17.0007 B_1, F_2, 3 - 1951.

12 - Gopcewitch . M. : Hypertonie musculaire
2 crampes musculaire - E.M.C. Neur. 1, 17 007, A 307 d, 3.

13 - Grippwall (E.) : The vitamin B. Complex : its importance and therapeutic value in internal Medecine.
(Acta Médica Scandinavica - 1947 : suppl. 213 p. 170.

14 - Guerre (J.) : Vitamines B. Extension et application thérapeutiques.
La vie médicale 1954 - Mai : N° Spécial p. 97.

15 - Halna (V.) : Traitement des myalgies par les vitamines B_1 et B_2.
Thèse 1948.

16 - Kleine H.O. : Traitement des crampes musculaires de la grossesse par la riboflavine.
(Zentrulblatt für Gipäk, 1954, cahier 9, in bulletin de ia fédération des sociétés de gynécologie et d'obstétrique - T. 6 n° 4, 1954, p. 537).

17 - La Presle (J.) : Crampes musculaires et myalgies. Semaine des hôpitaux - 22 Oct. 1950, p. 4084 - 4089.

18 - Lotte : Recherche sur l'acide pyruvique sanguin. La pyruvicémie hépatique. Thèse Paris.

19 - Lyonnet B. : Un symptôme à rechercher dans le diabète : les crampes musculaires du membre inférieur
(Lyon Médical 1936 p. 109)

20 - Marche J. : Les crampes musculaires. Causes et physiopathologie. Traitement vitaminique (Gazette médicale de France Lec. 1950, 57, n° 24).

21 - Markées S. : L'acide Pyruvique dans différentes acidoses et sa régulation - in Marche.

22 - Martin du Pan (R.) et Loufti (M.) :

Revue médicale de la Suisse Romande. 25 Août 1943
n° 9 p. 640 à 646.

23 - Mass. (H.K.) et Hermann (L.G.)

Les crampes nocturnes des extrémités chez l'homme. Am. Heart. Journal. 1948 p. 403 - 409.

24 - Nicholson (J.) et Falck (A.) :

Nightcramps in young. Men The New England J. Med. vol. 233 - 1945 p. 556-59.

25 - Penault (M.) Bouvier (J.B.) et Boulanger A.

La vitamine B_2 (Lactoflavine, Riboflavine). Traitement électif des crampes musculaires.
Semaine des Hôpitaux de Paris : 2 Sept. 1950 n° 65, 3436-3442.

26 - Porges (J.F.) : Les syndromes de deshydratation par déperdition de sel. (J. de Médecine et de Chir. Prat. Mai 1949 p. 112- à 21.

27 - Robinson (M.) : Cramps in pregnancy (Journal Obstand Gynec of Brit. Empire. t. 54, p. 826 : 1954.

28 - Roger H. et Schachter M. : Les crampes musculaires - Etude clinique et thérapeutique.
Sem. Hôp. de Paris.
2 Sept. 1950 n° 65, 3.436-3.442.

29 - Rouques L. : Traitement des crampes musculaires par la vitamine B_2.
La Presse Médicale 1947 n° 38.

30 - Royer : La vitamine B_2 et ses carences.
Thèse Paris 1945.

31 - Schapira : Eléments de Biochimie.
Flammarion éditeur 1958 p. 150.

32 - Sicé : Les services sanitaires et chirurgicaux des F.F.L. pendant les campagnes dans le désert 1944-45.
Brux. Med. 30 Oct. 1948 - 2.043-2.053.

33 - Stannus (H.S.) : Some Problems in Riboflavin and Allies deficiencies Brit. Med. 5 Juillet 1944.

34 - Thiers, Racouchot et Chassagnac

Traitement des crampes musculaires du variqueux par la Riboflavine (Lyon Médical 1947 p. 175).

35 - Varela : Gaceta Medica de Mexico 1949 - 78 p. 49.
in Dumont cf. n° 9.

36 - Wilder : Crampus direase and localized Muscular cramps.
Med. Record 1940 - 442-446.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Téléphone : ODÉon 58-90